

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) № de publication :  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

**2.115.024**

(21) № d'enregistrement national  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**70.42063**

(13) **DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 24 novembre 1970, à 9 h 30 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 27 du 7-7-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00, 57/00.

(71) Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE S.A., résidant en France.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, Paris (8).

(54) Nouveaux dérivés acylés des amino-1 pipérazines, leur procédé de préparation et leur application  
en thérapeutique.

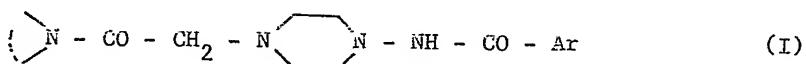
(72) Invention de : C. Fauran, M. Turin, G. Raynaud et N. Dorme.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés acylés des amino-1 pipérazines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Les nouveaux dérivés selon l'invention répondent à la formule :

5



dans laquelle :

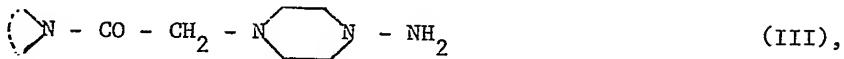
- le groupe  $\text{N}^{\text{cyclic}}$  peut être soit un noyau pyrrolidino, soit un groupe iso-propylamino, et
- 10 - Ar peut représenter soit un noyau phényle substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou par un atome de chlore et un reste sulfamido, soit une chaîne phénylvinylique dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy, un groupe méthylènedioxy ou un ou plusieurs halogènes.

Le procédé selon l'invention consiste à faire agir un chlorure d'acide de 15 formule :



sur une amino-1 pipérazine de formule :

20



Ar et  $\text{N}^{\text{cyclic}}$  ayant la même signification que dans la formule (I).

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

#### EXEMPLE 1

Maléate de(triméthoxy 3',4',5'-cinnamido)-1 (pyrrolidinocarbonylméthyl)-4 pipérazine

N° de code : 69 225

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 200 ml de chloroforme et 21,5 g 30 d'amino-1 pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine. Sous agitation, on élève la température jusqu'à 40° C. On ajoute 13 g de bicarbonate de sodium, puis une solution de 25 g de chlorure de triméthoxy-3, 4, 5 cinnamoyle, dans le chloroforme. On porte à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on lave la solution chloroformique par l'eau, puis on la concentre. Le produit obtenu est 35 cristallisé dans la méthyléthylcétone.

Point de fusion : 167° C

La base ainsi obtenue, traitée en solution méthanolique par l'équivalent d'acide maléique, donne le maléate qui est recristallisé dans l'éthanol.

Point de fusion : 186° C

40 Rendement : 63 %

Formule brute :  $C_{26}H_{36}N_4O_9$

Analysé élémentaire :	C	H	N
Calculé :	56,92	6,61	10,21
Trouvé :	56,79	6,76	10,35

5 EXEMPLE 2

Maléate de (p-fluoro cinnamido)-1 (pyrrolidinocarbonylméthyl)-4 pipérazine

N° de code : 69 251

Dans 400 ml de chloroforme, on dissout 42 g d'amino-1 pyrrolidinocarbonylméthyl-4 pipérazine. On porte à 40° C et on ajoute 33 g de bicarbonate de sodium, puis, progressivement, une solution de 35 g de chlorure de p-fluoro cinnamoyle dans le chloroforme. Après 1 heure de reflux, on lave la solution organique avec 300 ml d'eau, puis on concentre.

Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu.

Point de fusion : 197° C

15 Après mise en solution de ce produit dans le méthanol, on le traite par l'acide maléique. Le maléate obtenu est recristallisé dans un mélange d'eau et d'acétone.

Point de fusion : 122° C

20 Rendement : 59 %

Analyse :

dosage acide :	calculé : 24,36 %	Trouvé: 23,28 %
base :	75,64 %	72,51 %
eau :	-	3,47 %

EXEMPLE 3

25 Maléate de (p-fluoro cinnamido)-1 (isopropylaminocarbonylméthyl)-4 pipérazine  
N° de code : 69 247

30 40g d'amino-1-isopropylaminocarbonylméthyl-4 pipérazine et 400 ml de chloroforme sont introduits dans un réacteur de 1 litre sous agitation, on ajoute ensuite 33 g de bicarbonate de sodium et une solution chloroformique de 35 g de chlorure de p-fluoro cinnamoyle. Après 1 heure de reflux, on lave la solution organique avec de la soude diluée, puis avec de l'eau. Après concentration, le produit brut est purifié par cristallisation dans l'alcool absolu.

Point de fusion : 230° C

35 Le maléate est préparé en solution méthanolique et cristallisé dans l'alcool absolu.

Point de fusion : 164° C

Rendement : 62 %

Formule brute :  $C_{22}H_{29}FN_4O_6$

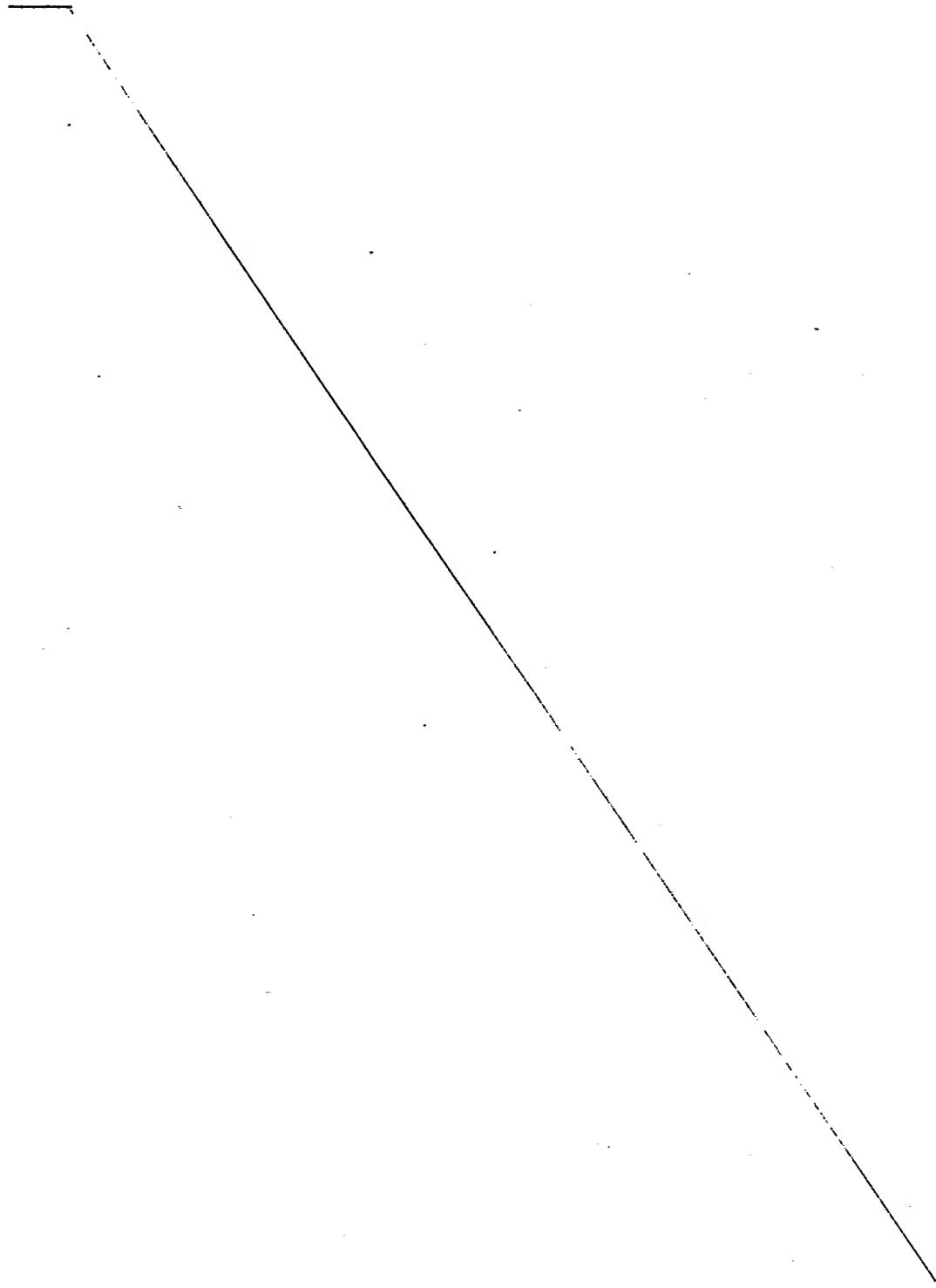
40 Analyse élémentaire :	C	H	N
Calculé :	56,88	6,29	12,06
Trouvé :	56,68	6,09	11,99

70 42063

3

2115024

Les composés répertoriés dans les tableaux I et II suivants ont été préparés selon les exemples précédents.



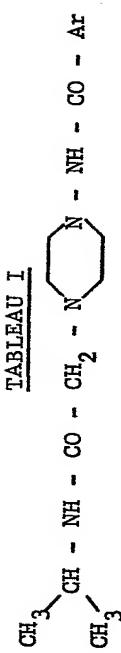


TABLEAU I

N° de Code	Ar	Forme	Formule brute	Masse molaire	Point de fusion en °C	Analyse élémentaire						
						Calculé		C	H			
69243		base maléate	$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_9$	394,46 510,53	192 151	57 57	57,85 54,11	7,67 6,71	14,20 10,98	57,93 53,96	7,54 6,70	14,36 11,11
69258		base HCl	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$	420,50 493,43	174 204	54 70	59,98 51,11	7,67 6,95	13,32 11,36	59,77 51,44	7,67 6,88	13,41 11,29
69314		base maléate	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$	374,43 490,50	213 213	74 74	56,32 54,14	6,17 6,06	11,42 14,03	56,16 53,98	6,11 6,00	11,62 13,85
69285		base maléate	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$	399,32 515,39	214 196	59 88	54,14 51,27	6,06 5,48	14,03 10,87	56,16 51,12	6,11 5,55	11,62 10,71

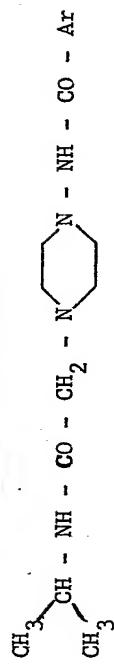


TABLEAU I (suite)

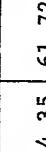
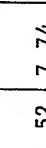
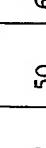
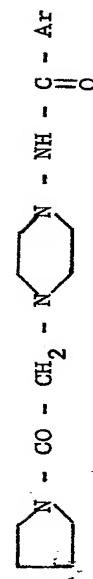
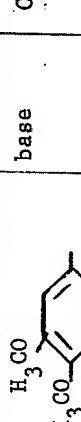
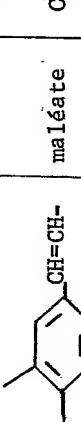
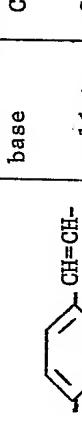
N° de Code	Ar	Forme	Formule brute	Masse molaire	Point de fusion en °C	Analyse élémentaire						
						Calculé	Trouvé					
						C	H	N	C	H	N	
7022		base	$C_{20}H_{30}N_4O_4$	390,47	222	50	61,52	7,74	14,35	61,72	7,78	14,20
69290		base maléate	$C_{19}H_{28}N_4O_3$ $C_{23}H_{32}N_4O_7$	360,45 476,52	187 152	41 57	63,31 57,97	7,83 6,77	15,55 11,76	63,38 58,17	3,02 6,92	15,67 11,77
70148		base	$C_{16}H_{24}Cl_1N_5O_4S$	417,91	252	27	45,98	5,79	16,76	46,13	6,02	16,57

TABLEAU II



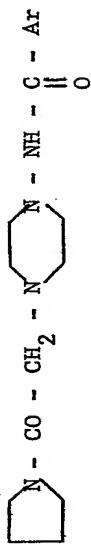
N° de Code	Ar	Forme	Formule brute	Masse molaire	Point de fusion en °C	Analyse élémentaire		
						Calculé	Trouvé	
						C	H	N
69278		base maléate	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_9$	406,47 522,54	194 198	65,5 55,16	59,09 6,56	7,44 10,72
69329		base maléate	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$	386,44 502,51	198 51	57,36 57,34	6,02 11,15	
69284		base maléate	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$	411,33 527,40	208 202	68 69	55,48 52,38	5,88 5,35

70 42063

2115024

7

TABLEAU II (suite)



N° de Code	Ar	Forme	Formule brute	Masse molaire	Point de fusion en °C	Rende- ment en %	Analyse élémentaire			
							Calculé	Trouvé	C	H
							C	N	C	H
									N	
69336		base maléate	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	402,48 518,55	150 78	57,90 6,61	10,81 57,93	6,67 10,75		
69289		base maléate	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	372,48 488,53	196 182	32 66	64,49 59,00	7,58 11,47	15,04 11,47	64,39 58,79
70106		base	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	429,92	>250	44	47,49 5,63	16,29 16,29	47,33 5,78	16,41

Les composés de formule (I) ont été testés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés hypotensives, inhibitrices  $\beta$ , diurétiques, analgésiques, anti-inflammatoires, digestives et spasmolytiques.

1° - Propriétés hypotensives

5 Administrées par voie intraveineuse chez le chat anesthésié, les composés de formule I provoquent un abaissement de la pression artérielle

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec quelques composés de formule (I) sont répertoriés dans le tableau III suivant :

10

TABLEAU III

15

20

25

Numéro de code du composé testé	Dose administrée en mg/kg/IV	Abaissement de la pression artérielle	
		Intensité en %	Durée en mn.
69 225	50	40	30
69 243	100	30	30
69 247	40	40	45
69 251	20	50	10
69 258	70	70	> 60
69 278	20	30	20
69 314	45	30	10
69 329	20	50	> 60

2° - Propriétés inhibitrices  $\beta$

Les composés de formule (I) sont capables de s'opposer aux effets inotropes positifs de l'isoprénaline sur l'oreillette isolée de cobaye.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec quelques composés de formule I sont répertoriés dans le tableau IV suivant:

35

40

TABLEAU IV

Numéro de code du composé testé	Antagonisme vis-à-vis de l'isoprenaline D E 50
69 243	8 $\mu$ g/ml
69 258	1,25 $\mu$ g/ml
69 278	2,5 $\mu$ g/ml
69 314	8 $\mu$ g/ml

70 42063

9

2115024

3° - Propriétés diurétiques

Les composés de formule I administrés par voie orale chez la souris et chez le rat simultanément avec un volume de 1 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium par 25 g de poids corporel chez la souris et de 2,5 ml par 5 100 g de poids corporel chez le rat, sont capables de provoquer une augmentation du volume d'urine émis par rapport à des témoins, ce volume étant mesuré pendant les 4 heures qui suivent l'administration.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec quelques composés de formule (I) sont répertoriés dans le tableau V suivant :

10

TABLEAU V

	Numéro de code du composé testé	Animal traité	Dose administrée en mg/kg/PO	Augmentation de l'élimination urinaire en %
15	69 247	souris	10	100
	70 106	souris	25	50
	70 148	rat	100	100

20

4° - Propriétés analgésiques

Les composés de formule (I) administrés par voie orale chez la souris, sont capables de réduire le nombre des étirements douloureux consécutifs à l'injection intrapéritonéale d'acide acétique.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec quelques composés de formule I sont répertoriés dans le tableau VI suivant :

TABLEAU VI

	Numéro de code du composé testé	Dose administrée en mg/kg/PO	Pourcentage de diminution des étirements douloureux
30	69 247	100	50
	69 258	100	55
	69 284	100	45
	69 285	100	70
35	69 336	100	70

5° - Propriétés antiinflammatoires

Les composés de formule (I) administrés par voie orale chez le rat, sont capables de réduire l'oedème sous-plantaire provoqué par l'injection locale de 40 carraghénine.

A titre d'exemple, une diminution de l'oedème de 40 % est obtenue par l'administration du composé n° 69 247 à raison de 150 mg/kg/PO, ou par celle du composé n° 69 285 à raison de 200 mg/kg/PO.

6° - Propriétés digestives

Les composés de formule (I), administrés par voie intraduodénale, sont capables d'augmenter la cholérèse chez le rat et le volume des sécrétions digestives au niveau intestinal chez le lapin.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec quelques composés de formule (I) sont répertoriés dans le tableau VII suivant :

10

TABLEAU VII

Numéro de code du composé testé	Animal traité	Dose administrée mg/kg/PO	Augmentation			
			de la cholérèse		du volume des sécrétions intestinales	
			intensité	durée	intensité	durée
69 243	rat	50	70 %	60 mn		
69 278	lapin	100			200 %	60 mn
69 289	lapin	100			200 %	50 mn

20

7° - Propriétés spasmolytiques

Les composés de formule (I) inhibent les contractions provoquées par le chlorure de baryum sur le duodénum isolé de rat.

A titre d'exemple, l'activité spasmolytique du composé n° 69 284 est équivalente à celle de la papavérine.

Comme il ressort des résultats précédents et de ceux qui sont exposés dans le tableau VIII suivant, l'écart entre les doses pharmacologiquement actives et les doses léthales est suffisamment important pour permettre l'utilisation des composés de formule I en thérapeutique.

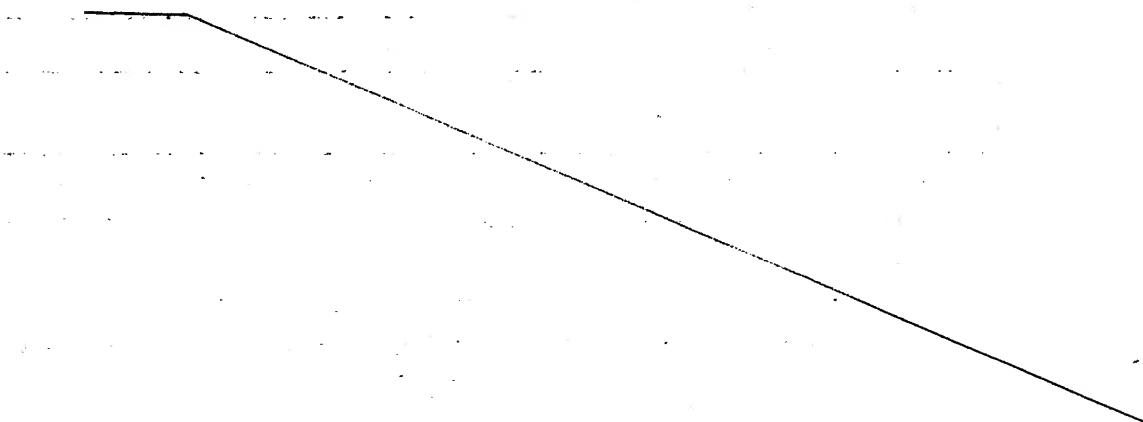


TABLEAU VIII

	Numéro de code du composé testé	Dose administrée en mg/kg	Voie d'administration	Pourcentage de mortalité
5	69 225	2000	P.O.	0
		730	I.V.	50
10	69 243	2000	P.O.	0
		950	I.V.	50
15	69 247	1500	P.O.	~ 50
		420	I.V.	50
20	69 251	2000	P.O.	0
		390	I.V.	50
25	69 258	2000	P.O.	0
		720	I.V.	50
30	69 278	2000	P.O.	0
		600	I.V.	50
35	69 284	1350	P.O.	~ 50
	69 285	2000	P.O.	0
40	69 289	1800	P.O.	~ 50
	69 314	850	P.O.	50
		450	I.V.	50
45	69 329	2000	P.O.	0
		400	I.V.	50
50	69 336	1600	P.O.	50

Les composés de formule (I) sont indiqués pour le traitement des hypertension, des arythmies, des oedèmes, des douleurs inflammatoires et des troubles digestifs.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées ou gélules contenant de 50 à 350 mg de principe actif (1 à 3 prises par jour),

70 42063

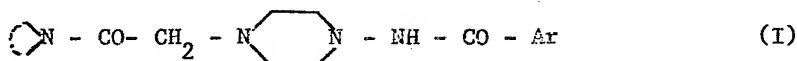
12

2115024

par voie rectale sous forme de suppositoires contenant 50 à 350 mg de principe actif (1 ou 2 prises par jour) et par voie parentérale sous forme d'amoules contenant 5 à 250 mg de principe actif (1 à 3 injections par jour).

REVENDICATIONS

1.- A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés acylés des amino-1 pipérazines de formule :



5

dans laquelle :

- le groupe  $-\text{N} \left( \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2\text{N}-$  peut être soit un noyau pyrrolidino, soit un groupe iso-propylamino, et

- Ar peut représenter soit un noyau phényle substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou par un atome de chlore et un reste sulfamido, soit une chaîne phénylvinyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy, un groupe méthylènedioxy ou un ou plusieurs halogènes.

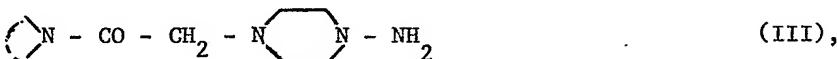
2.- A titre de médicaments plus particulièrement utilisables dans le traitement des hypertension, des arythmies, des oedèmes, des douleurs inflammatoires et des troubles digestifs, les dérivés selon la revendication 1.

3.- Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire agir un chlorure d'acide de formule :



sur une amino-1 pipérazine de formule :

20



Ar et  $-\text{N} \left( \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2\text{N}-$  ayant la même signification que dans la formule (I).

**DERWENT-ACC-NO: 1972-70154T**

**DERWENT-WEEK: 197244**

**COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD**

**TITLE:** 1-amido-4-amino carbonyl methyl  
piperazines hypotensives, anti  
inflammatories, anti arrhythmics

**PATENT-ASSIGNEE: DELALANDE SA[DELL]**

**PATENT-FAMILY:**

<b>PUB-NO</b>	<b>PUB-DATE</b>	<b>LANGUAGE</b>
FR 2115024 A		FR

**APPLICATION-DATA:**

<b>PUB-NO</b>	<b>APPL-DESCRIPTOR</b>	<b>APPL-NO</b>	<b>APPL-DATE</b>
FR 2115024A	N/A	1970FR- 042063	November 24, 1970

**INT-CL-CURRENT:**

<b>TYPE</b>	<b>IPC DATE</b>
CIPS	C07D295/32 20060101
CIPS	C07D317/60 20060101

**ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2115024 A**

**BASIC-ABSTRACT:**

**Title cpds of formula (I): (where N=prrolidino or isopropylamino**

Ar=phenyl(opt substd by ?1 OCH<sub>3</sub>, Cl or -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> gps) or phenyl vinyl (opt. substd by methylene dioxy or ?1 -OCH<sub>3</sub> or halogens). are useful in the treatment of hypertension, arrhythmias, oedema, inflammation and digestive disorders. They are prep'd by reaction of a 1-substd 4-amino piperazine with the acyl chloride ArCOCl.

**TITLE-TERMS:** AMIDO AMINO CARBONYL METHYL  
HYPOTENSIVE ANTI INFLAMMATION  
ARRHYTHMIC

**DERWENT-CLASS:** B03

**CPI-CODES:** B06-A02; B07-D11; B12-D01; B12-D07;  
B12-E04; B12-E06; B12-J01;

**CHEMICAL-CODES:** Chemical Indexing M2 \*01\* Fragmentation  
Code C316 D140 F423 F553 G040 G100 H1  
H181 H2 H201 H211 H212 H213 H541 H542  
H543 H600 H601 H602 H608 H609 H685  
H721 J331 J332 J371 J372 J373 J6 K0  
K350 K399 K600 M210 M231 M232 M270  
M280 M281 M282 M283 M311 M312 M321  
M331 M332 M340 M342 M370 M380 M391  
M412 M413 M510 M511 M521 M522 M530  
M531 M540 M710 P411 P420 P511 P512  
P515 P521 P522 P526 P710 P722 P723

Chemical Indexing M2 \*02\* Fragmentation  
Code C316 D000 D011 D012 D013 D014  
D015 D016 D021 D022 D023 D024 D025  
D026 D030 D140 F000 F010 F011 F012  
F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019 F423  
F553 G000 G001 G002 G010 G011 G012  
G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019  
G040 G100 H1 H100 H101 H102 H103 H181  
H2 H201 H211 H212 H213 H541 H542 H543  
H600 H601 H602 H607 H608 H609 H621

H622 H623 H641 H642 H643 H661 H662  
H663 H685 H689 H713 H714 H715 H716  
H721 J011 J012 J013 J014 J331 J332 J371  
J372 J373 J6 K0 K350 K352 K353 K399  
K600 K620 K640 L560 L610 L640 M210  
M231 M232 M270 M280 M281 M282 M283  
M311 M312 M321 M331 M332 M340 M342  
M370 M380 M391 M412 M413 M510 M511  
M521 M522 M530 M531 M540 M710 P411  
P420 P511 P512 P515 P521 P522 P526  
P710 P711 P712 P713 P714 P722 P723

**UNLINKED-RING-INDEX-NUMBERS: ; 70033 ; 70105**